



University of Groningen

Excitoprotection by activation of serotonergic 1A receptors

Oosterink, Bart Jan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2001

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Oosterink, B. J. (2001). Excitoprotection by activation of serotonergic 1A receptors. Groningen: s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Weefselschade leidende tot celdood, bij acute en chronische hersenaandoeningen, ontstaat door een samenspel van verschillende pathofysiologische factoren, waaronder de 'overprikkeling' van zenuwweefsel als gevolg van een extracellulaire ophoping van glutamaat ('excitotoxiciteit'). Excitotoxiciteit treedt op in omstandigheden waar het extracellulair glutamaat in onvoldoende mate (door heropname) wordt geneutraliseerd. Dit leidt tot excessieve stimulatie van glutamaat receptoren, tot overmatige influx van Ca^{2+} (ten gevolge van de depolarisatie van de celmembraan), en uiteindelijk tot celdood. Farmacotherapeutische interventies om deze vorm van celdood af te wenden, waaronder het blokkeren van glutamaat receptoren en/of van voltage-afhankelijke calciumkanalen, zijn tot dusver klinisch weinig succesvol gebleken. Serotonerge $1\text{A}(5\text{-HT}_{1\text{A}})$ receptor agonisten, die de depolarisatie van de celmembraan tegengaan door deze te hyperpolariseren, vormen mogelijk een therapeutisch alternatief.

Recente studies hebben aangetoond dat de $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptor een belangrijke rol speelt bij zowel cognitieve als affectieve veranderingen tijdens veroudering. Het lot van de $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptor wordt mogelijk weerspiegeld door veranderingen in de $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptor binding. In dit proefschrift is derhalve met behulp van $[^3\text{H}]8\text{-OH-DPAT}$ autoradiografie gekeken naar een mogelijk leeftijdsafhankelijk effect van veroudering op de $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptor binding in het brein van de Wistar rat. Daarnaast beschrijft deze thesis het effect van toediening van de $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ receptor agonist 8-OH-DPAT in een model dat excitotoxiciteit in vivo nabootst. In dit model vindt bij een Wistar rat infusie plaats van een neurotoxische hoeveelheid N-methyl-D-aspartaat (NMDA, een glutamaat analoog) in de rechter magnocellulaire nucleus basalis (MNB). De MNB vormt een losse groep zenuwcellen (beiderzijds in de voorhersenen gelegen) die een belangrijke rol speelt bij leer- en geheugenprocessen. Als gevolg van

onische hersenaan-
lende pathofysiolo-
n zenuwweefsel als
maat ('excitotoxici-
waar het extracellu-
ne) wordt geneutra-
maat receptoren, tot
polarisatie van de cel-
therapeutische inter-
aronder het blokke-
hankelijke calcium-
bleken. Serotonerge
ie van de celmem-
rmen mogelijk een

5-HT_{1A} receptor een
ieve veranderingen
tor wordt mogelijk
eptor binding. In dit
DPAT autoradiogra-
ect van veroudering
Vistar rat. Daarnaast
de 5-HT_{1A} receptor
in vivo nabootst. In
een neurotoxische
tamaat analoog) in
De MNB vormt een
senen gelegen) die
ssen. Als gevolg van

de NMDA-infusie sterven de zenuwcellen in de MNB af, wat bij de rat tevens tot verlies aan geheugenfunctie leidt. Hierdoor is het mogelijk om het effect van de behandeling met 8-OH-DPAT in bovengenoemd model zowel middels histologisch als functioneel (geheugen) onderzoek te evalueren.

De resultaten van de 5-HT_{1A} receptor autoradiografie-studie toonden een selectieve leeftijdsafhankelijke afname van 5-HT_{1A} receptor binding in verschillende hersengebieden, die essentieel zijn voor verschillende leer en geheugenprocessen, i.e. hippocampus (dentate gyrus), cholinerge basale kernen (mediale septum, diagonale band nuclei en de MNB), en frontale en parietale cortex (zie hoofdstuk 2).

De behandeling met 8-OH-DPAT in het excitotoxiciteits model toonde significante histologische bescherming tegen NMDA-toxiciteit, zowel 1 uur vóór (zie hoofdstuk 3) als (op de tijdstippen) 6, 12, 24 en 48 uur ná NMDA-infusie (zie hoofdstuk 6). Bovendien is gebleken dat het beschermende effect van 8-OH-DPAT ná NMDA-infusie goed correleert met de uitkomsten van functioneel geheugen onderzoek bij de rat (zie hoofdstuk 6). In een ander experiment werd aangetoond dat de toediening van 8-OH-DPAT in afwezigheid van corticosterone (i.e. bij ratten, waarvan de bijniereen operatief verwijderd waren) geen significante bescherming biedt tegen NMDA-toxiciteit (zie hoofdstuk 4). Een duidelijke verklaring hiervoor is niet gevonden, wat eveneens geldt voor de bevinding dat de combinatie van 8-OH-DPAT met nimodipine (een L-type calciumkanaal blocker) geen additionele bescherming biedt, ten opzichte van het effect na enkelvoudige toediening van deze farmaca (zie hoofdstuk 5).

Op grond van bovengenoemde bevindingen mag geconcludeerd worden: a) dat de leeftijdsafhankelijke regionale afname in 5-HT_{1A} receptor binding mogelijk wijst op een lokaal verlies aan centrale 5-HT_{1A} receptoren, wat op zijn beurt kan leiden tot toegenomen lokale kwetsbaarheid voor de overprikkeling door glutamaat; en b) dat de activering van de 5-HT_{1A} receptor door specifieke agonisten bescherming biedt tegen bovengenoemde excitatoire hersenschade. Gezien de positieve ervaringen met 8-OH-DPAT ná NMDA-infusie, lijkt de toediening van 5-HT_{1A} receptor agonisten aan patiënten die een ischemische hersenbloeding hebben doorgemaakt, ons klinisch gezien het meest relevant. Behandeling met 5-HT_{1A} receptor agonisten blijft echter eveneens gerechtvaardigd bij andere acute en chronische hersenaandoeningen. Bijkomend voordeel van het gebruik van deze farmaca is het feit dat deze middelen anxiolytische en antidepressieve eigenschappen hebben, waardoor de incidentie van angststoornissen en depressies positief beïnvloed kan worden, bijvoorbeeld in het geval van een zogenaamde post-stroke depression.